



Universitat Autònoma
de Barcelona

Receptors heteromèrics com a diana terapèutica en l'esquizofrènia

Mariona Martí Malgosa
Universitat Autònoma de Barcelona
Juny 2014

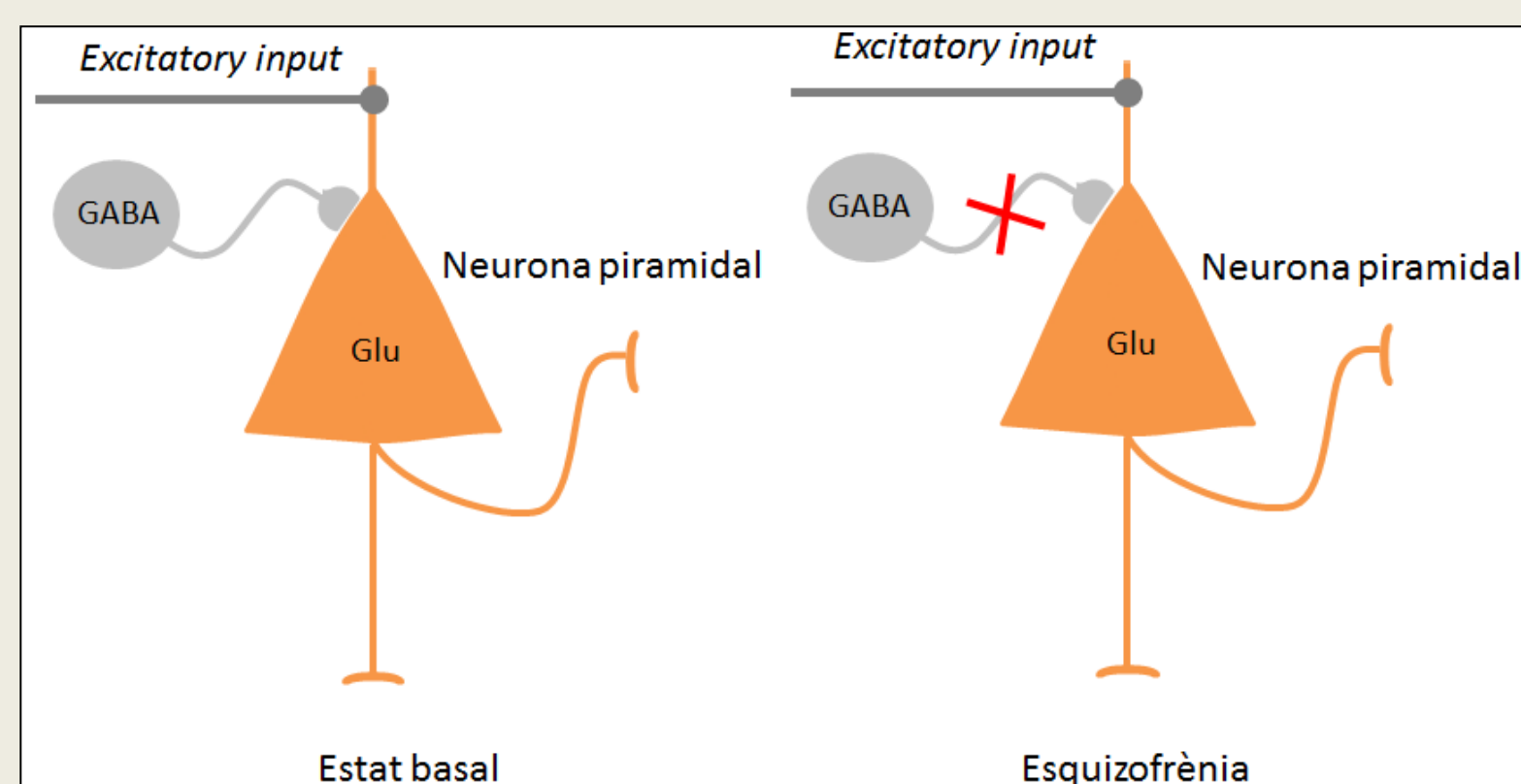
Tutor: Jordi Ortiz

Introducció

L'esquizofrènia és un desordre mental crònic i sever que afecta aproximadament un 1% de la població mundial^{1,2}. Es caracteritza per uns símptomes positius (al·lucinacions i deliris), símptomes negatius (pobresa afectiva, la alògia i la abúlia) i problemes cognitius de concentració i atenció³. D'origen complex sembla estar causada tant per causes genètiques com ambientals.

Biologia de la malaltia

Les neurones piramidals del còrtex prefrontal que fan sinapsi al cos estriat estan regulades per un equilibri entre sinapsis excitatòries i inhibidòries i podrien perdre la regulació en pacients amb esquizofrènia.

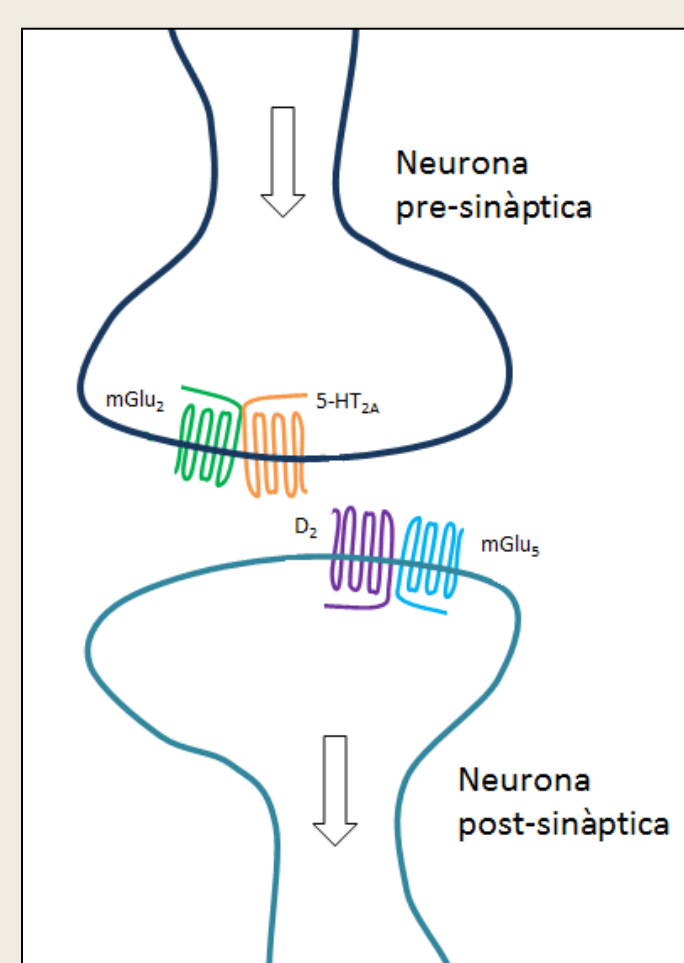
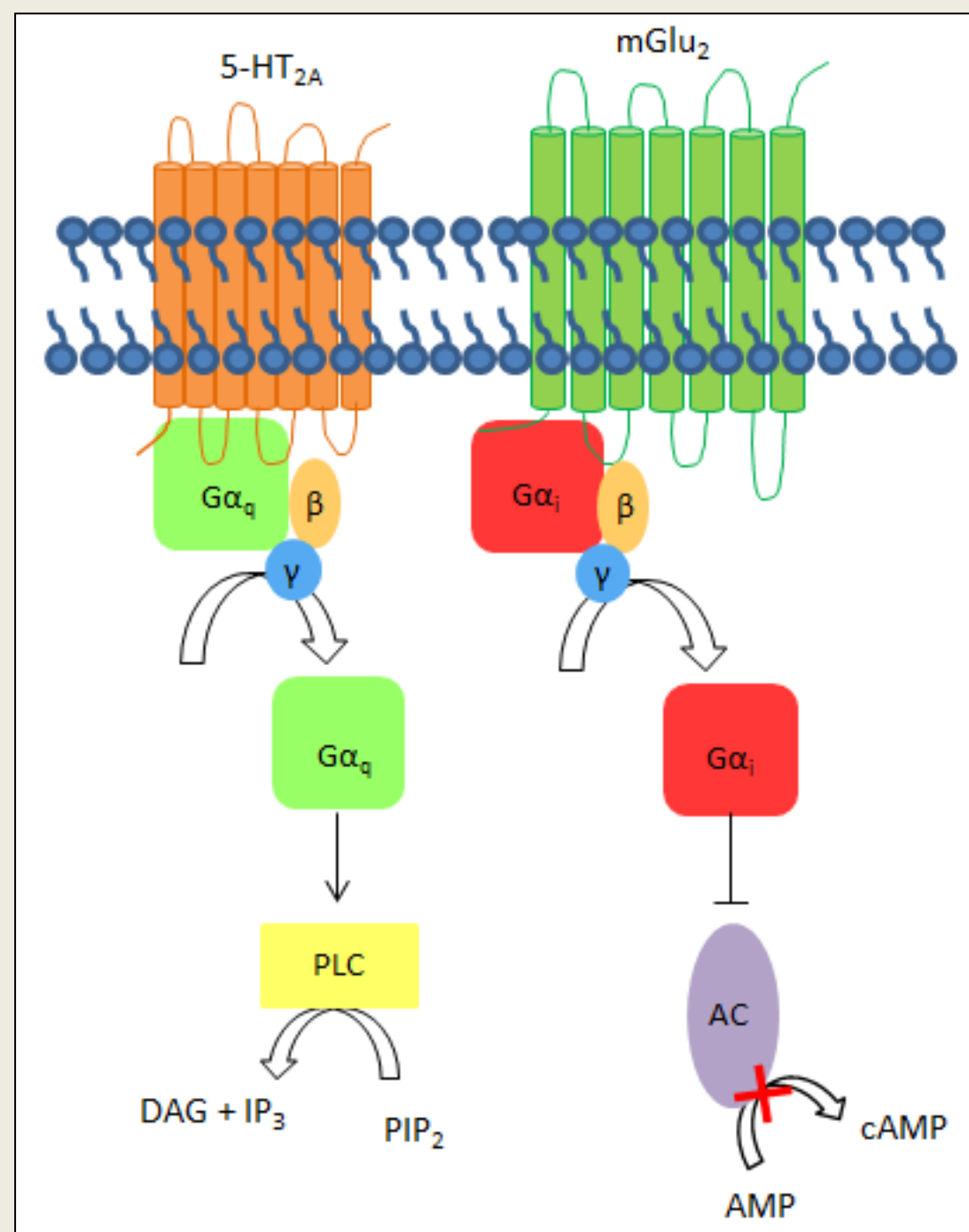


Hi ha tres sistemes de neurotransmissió implicats en l'esquizofrènia: el dopaminèrgic, el glutamatèrgic i el serotoninèrgic⁶.

Receptors 5-HT_{2A} i mGlu₂

El receptor 5-HT_{2A} és un receptor de tipus acoblat a proteïna G que respon a lligands com la serotonina. Senyalitzen mitjançant una proteïna G_q. El receptor mGlu₂ és un receptor metabotròpic de glutamat i també està acoblat a proteïna G, però, en aquest cas és una G_i^{5,6,7}.

Quan els receptors es troben dimeritzant, l'activació de mGlu₂ promou la inactivació de la senyalització de 5-HT_{2A}. De manera que si això es desregula, apareixen els símptomes psicòtics.



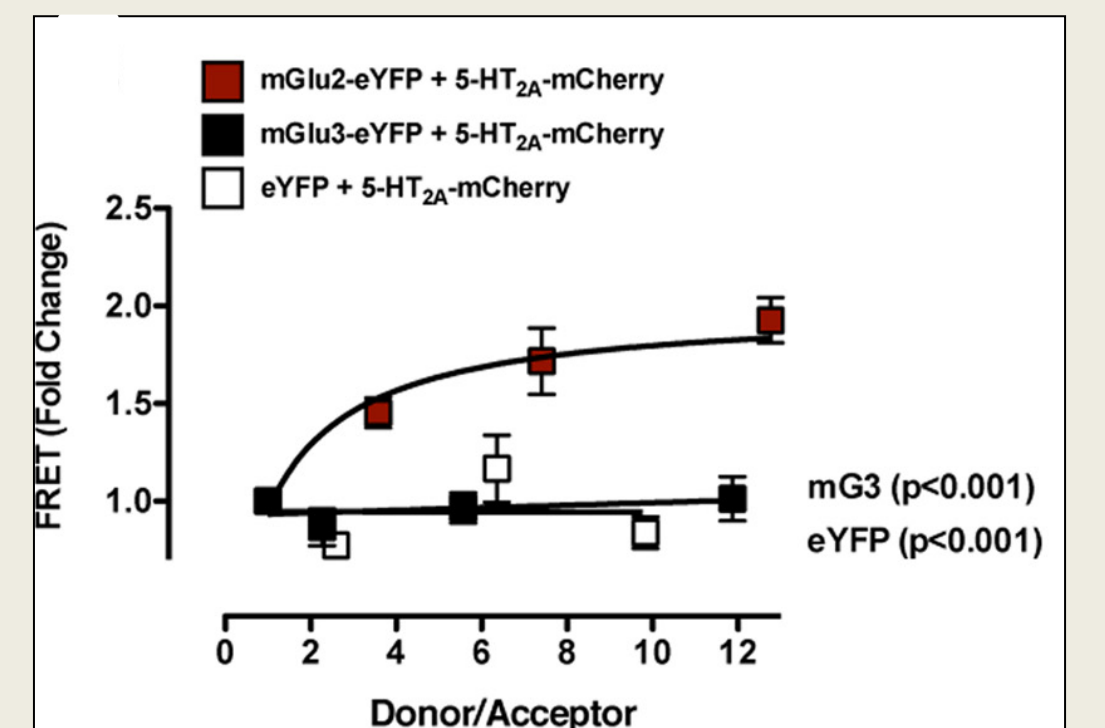
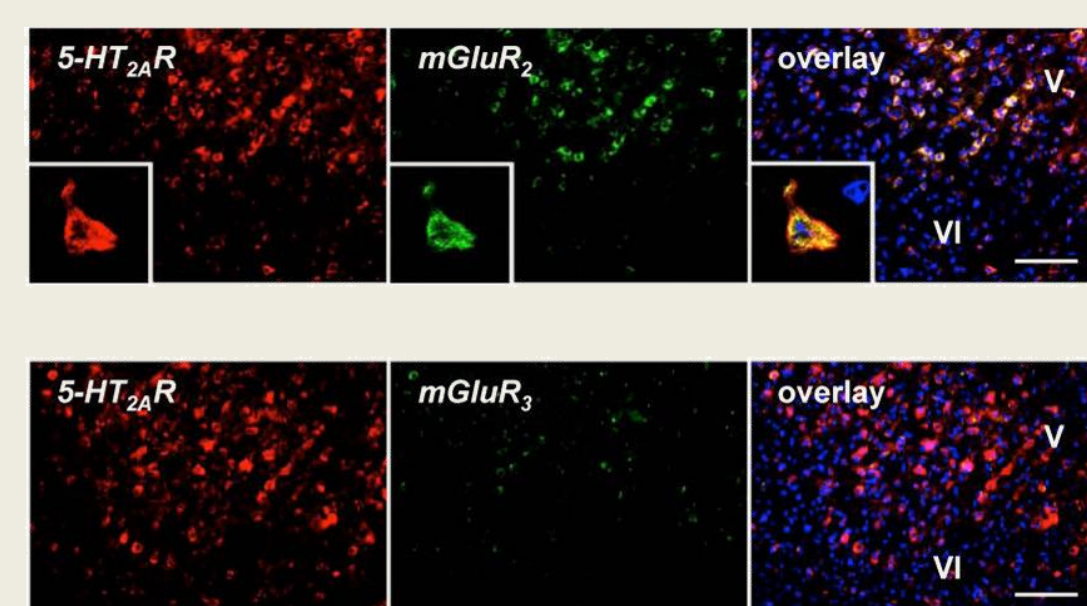
Aquests receptors es troben formant heterocomplexos en les sinapsis de les neurones piramidals. Aquesta dimerització es dona pel segment transmembrana TM4^{7,8}.

La senyalització cel·lular que desencadenen depèn de si estan en forma de monòmer o d'heteròmer. Així doncs, l'heterodimerització d'aquests receptors és necessària pel correcte funcionament de les neurones piramidals.

Co-expressió 5-HT_{2A}-mGlu₂

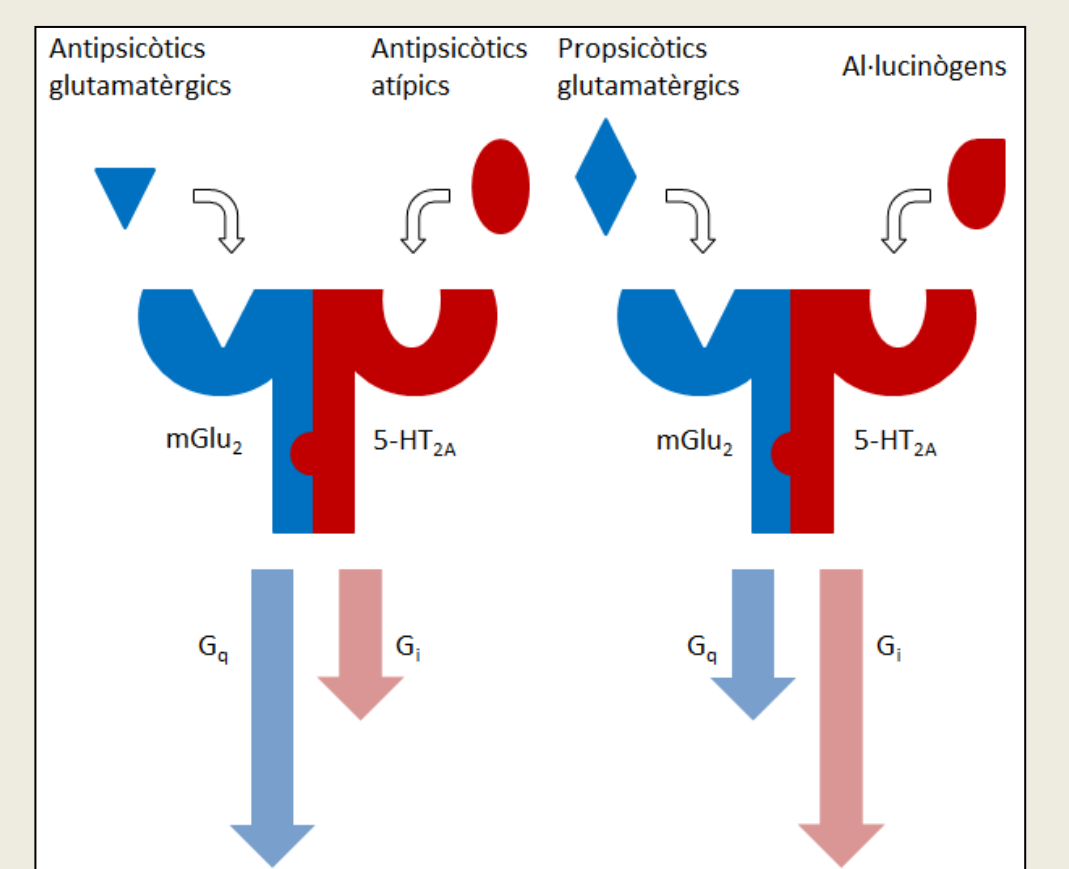
Per demostrar l'heterodimerització:

- Co-immunoprecipitació de 5-HT_{2A} i mGlu₂. mGlu₃ és el control ja que 5-HT_{2A} amb mGlu₃ no co-precipiten^{8,9}.
- Tècniques d'hibridació FRET on es veu senyal quan es co-expressen de 5-HT_{2A} i mGlu₂, en canvi, no quan es co-expressen de 5-HT_{2A} i mGlu₃⁹.
- Tècniques FISH⁸.



Dianes terapèutiques

Els antipsicòtics tenen la funció d'inhibir la senyalització G_q del receptor 5-HT_{2A}. Primer apareixen els antipsicòtics típics i atípics que inhibeixen 5-HT_{2A}. Actualment, s'estan provant fàrmacs que estimulen l'activitat G_i del receptor mGlu₂, de manera que, inactiven indirectament els 5-HT_{2A}⁶.



TÍPICS O DE PRIMERA GENERACIÓ	ATÍPICS O DE SEGONA GENERACIÓ	GLUTAMATÈRGICS
<div>Clorpromazina</div> <div>Haloperidol</div>	<div>Clozapina</div> <div>Olanzapina</div> <div>Risperidona</div> <div>Quetiapina</div>	<div>LY404039</div>
<div>Bloqueig del receptor D₂</div>	<div>Bloqueig del receptor de serotonina 5-HT_{2A} i menorment el D₂</div>	<div>Activació del receptor mGlu₂</div>
<div>Tractament dels símptomes positius</div>	<div>Tractament dels símptomes positius i alguns símptomes negatius</div>	<div>Tractament dels símptomes positius i alguns símptomes negatius amb absència d'efectes secundaris</div>

Conclusions

Hi ha una relació entre la heterodimerització dels receptors 5-HT_{2A} i mGlu₂ al còrtex cerebral i l'aparició de malalties mentals, a la vegada que hi ha contradiccions. Així doncs, és prematur assegurar que, en el còrtex prefrontal, els receptors 5-HT_{2A} i mGlu₂ formen complexos heteròmers i que inequívocament tenen un *crosstalk* essencial⁷.

Comparant els efectes que tenen els fàrmacs (atípics i glutamatèrgics) cal destacar que s'observa una predominança en l'activitat G_i per sobre l'activitat G_q⁸. Així doncs, veiem que la combinació de fàrmacs que actuen com a agonistes forts en mGlu₂ amb fàrmacs que actuen com a agonistes inversos en 5-HT_{2A} donaria la ratio de senyalització G_i-G_q més òptima pel tractament de l'esquizofrènia⁶.

Millores de futur

- Obtenció dels **models animals**.
- Estudiar la **localització** dels receptors i la seva **interacció** funcional.
- Aprofundir en el tema dels **fàrmacs glutamatèrgics** per aconseguir trobar fàrmacs que tractin els dímers 5-HT_{2A}-mGlu₂, que tenen el pronòstic de ser millors antipsicòtics que els actuals.

Bibliografia

- Delille H, Becker J, Burkhardt S, Bleher B, Terstappen G, Schmidt M, Meyer A, Unger L, Marek G, Mezler M (2012). Heterocomplex formation of 5-HT_{2A}-mGlu₂ and its relevance for cellular signaling cascades. *Neuropharmacology*. 62(7):2184-2191.
- González-Maeso J, Sealton S (2009). Psychedelics and schizophrenia. *Trends in Neuroscience*. 32(4):225-232.
- Field J, Walker A, Conn J (2011). Targeting glutamate synapses in schizophrenia. *Trends in molecular medicine*. 17(12):689-698.
- Moghaddam B, Javitt D (2012). From the revolution to evolution: the glutamate hypothesis of schizophrenia and its implication for treatment. *Neuropsychopharmacology*. 37(1):4-15.
- Doumazane E, Scholler P, Fabre L, Zwier J, Trinquet E, Pin J, Rondard P (2013). Illuminating the activation mechanisms and allosteric properties of metabotropic glutamate receptors. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 110(15):E1416-E1425.
- Fribourg M, Moreno JL, Holloway T, Provati D, Baki L, Mahajan R, Park G, Adney S, Hatcher C, Eltit JM, Ruta J, Albizu L, Li Z, Umali A, Filizola M, González-Maeso J (2011). Decoding the signaling of a GPCR heteromeric complex reveals a unifying mechanism of action on antipsychotic drugs. *Cell*. 147(5):1011-1023.
- Delille H, Mezler M, Marek G (2013). The two faces of the pharmacological interaction of mGlu₂ and 5-HT_{2A} - Relevance of receptor heterocomplexes and interaction through functional brain pathways. *Neuropharmacology*. 70:296-305.
- González-Maeso J, Ang R, Yuen T, Chan P, Weisstaub N, López-Giménez J, Zhou M, Okawa Y, Callado L, Milligan G, Gingrich J, Filizola M, Meana JJ, Sealton S (2008). Identification of a novel serotonin/glutamate receptor complex implicated in psychosis. *Nature*. 452(7183):93-97.
- Moreno JL, Muguruza C, Umali A, Mortillo S, Holloway T, Pilar-Cuellar F, Mocci G, Seto J, Callado LF, Neve RL, Milligan G, Sealton SC, López-Giménez JF, Meana JJ, Benson DL, González-Maeso J (2012). Identification of three residues essential for 5-Hydroxytryptamine 2A-Metabotropic glutamate 2 (5-HT2A-mGlu2) receptor heteromerization and its psychoactive behavioral function. *Journal of biological chemistry*. 287(53):44301-44319.